

DIMENSIUNEA BIOETICĂ A CERCETĂRII FARMACOGENETICE

Roxana-Georgiana Taușer*

Beatrice-Gabriela Ioan**

Florin Zugun-Eloae***

Rezumat

Farmacogenetica are drept scop elucidarea variabilității interindividuale în răspunsul clinic la un anumit regim terapeutic prin studiul profilului genetic al pacientului, îmbunătățind astfel decizia terapeutică și facilitând practicarea medicinei personalizate. Farmacogenetica deschide era terapiei individualizate prin administrarea unor medicamente mai eficiente și mai bine tolerate, însă, în același timp, ridică noi provocări etice referitoare la: confidențialitatea și caracterul privat al informațiilor, consimțământul informat, accesibilitatea la medicamente a pacienților identificați ca non-responsivi, legislația anti-discriminatorie, precum și cea asupra proprietății intelectuale și exploatarea datelor farmacogenetice.

Cuvinte cheie: bioetica farmacogeneticii, risc informațional, stratificarea pacienților, reglementări etice.

*“There are more things in heaven and in
earth, Horatio,
Than are dreamt of in your
philosophy...”*

W. Shakespeare Hamlet act I scena 5

Farmacogenetica

și medicina personalizată

Domeniul interdisciplinar și de pionierat al farmacogeneticii își propune descifrarea variabilității interindividuale

în răspunsul clinic la un anumit regim terapeutic prin studierea profilului genetic al pacientului. Principalul scop al farmacogeneticii rezidă în dezvoltarea unor strategii noi de predicție și optimizare a răspunsului individual la tratament pe baza genotipului specific fiecărui pacient. Stratificarea pacienților în funcție de susceptibilitatea genetică de a beneficia de un tratament eficace, sau, dimpotrivă, de a dezvolta reacții adverse,

*Conf. Univ., Dr., UMF “Gr.T. Popa” Iași, România, e-mail: georgianatauser@yahoo.co.uk

**Conf. Univ., Dr., UMF “Gr.T. Popa” Iași, România

***Șef lucrări, Dr., UMF “Gr.T. Popa” Iași, România

ar putea orienta selectarea celui mai eficient medicament, îmbunătățind astfel decizia terapeutică și facilitând practicarea medicinei personalizate. [8]

Farmacogenetica studiază relația dintre "un medicament - pacienți diferiți (genotipuri diferite)" și deschide perspectiva terapiei individualizate prin prescrierea celui mai eficient medicament pentru fiecare pacient. La ora actuală este posibilă determinarea modelului de responsivitate înainte de prescrierea anumitor tratamente grație acumulării informațiilor moleculare referitoare la enzimele de metabolizare a medicamentelor. Prin aceasta, farmacogenetica continuă să aibă o mare contribuție în reconsiderarea medicinei ca artă – conform predicției lui Sir William Osler: "Dacă nu ar fi fost marea variabilitate dintre indivizi, medicina ar fi rămas doar o știință și nu ar fi devenit artă". [9]

Există deja medicamente individualizate aprobate de Food and Drug Administration (FDA): *trastuzumab (Hercept)* și *imatinib mesilat (Gleevec)*. Trastuzumab (Hercept) este indicat pentru tratamentul cancerului de sân metastatic care hiperexprimă proteina HER2 și a fost lansat pe piața de medicamente (1998) în asociere cu un test farmacogenetic prognostic și două teste imunohistochimice de cuantificare a expresiei proteinei HER2neu, care au drept scop selectarea pacientelor cu cancer de sân înaintea prescrierii trastuzumab. Aprobarea în mai 2001 a imatinib mesilat (Gleevec) pentru tratarea fazei avansate a leucemiei mieloide cronice este un alt exemplu de individualizare a terapiei moleculare țintite spre proteine anormale. [7]

Farmacogenomica, mai cuprinzătoare decât farmacogenetica, reprezintă studiul diferențelor dintre medicamente în ceea ce privește modificarea expresiei genice

pe care o induc într-un genom/expressom unic: relația dintre "multiple medicamente – genom unic". În consecință, farmacogenetica este mai utilă practicii clinice pentru individualizarea terapiei, în timp ce farmacogenomica devine un ghid prețios în cercetarea farmaceutică și design-ul de medicamente prin selectarea celui mai promițător candidat terapeutic dintr-o serie de compuși aflați în faza de testare. [10]

Cercetarea farmacogenomică asistă procesul de descoperire și design de medicamente prin identificarea de noi ținte terapeutice pentru medicamente clasice, explicarea eficienței unui medicament în cazul anumitor pacienți și nu al altora, înțelegerea reacțiilor adverse și facilitarea introducerii în terapeutică a noi clase de medicamente [9]. De asemenea, cercetarea farmacogenomică crește șansele de interferare sau diagnosticare a bolilor, de descoperire pre-simptomatică a genelor implicate în afecțiuni monogenice, de detectare a predispoziției genetice la bolile comune, cum ar fi cancerul și afecțiunile psihice, iar în viitorul apropiat, de a prezice trăsăturile comportamentale, cum ar fi imaginația, creativitatea ori comportamentul violent și antisocial [14].

Considerații și reglementări etice în testarea farmacogenetică

Food and Drug Administration (FDA) definește testarea farmacogenetică drept „un test menit să studieze variațiile interindividuale în secvența de ADN asociate cu absorbția și distribuția unui medicament (farmacocinetica sa) sau cu acțiunea acestuia (farmacodinamica)” și face o distincție netă față de testarea farmacogenomică ce implică „un test destinat studiului variațiilor interindividuale la nivelul întregului

genom sau al hărților polimorfismelor mononucleotidice (SNP) ale genelor candidate, markerilor de haplotip și al expresiei genice, care ar putea fi corelate cu activitatea farmacologică și cu răspunsul la terapie”. [5]

Agenția Europeană de Evaluare a Medicamentelor (EMA) subliniază că „este important să se facă distincție între testarea genetică în scopul diagnosticării sau stabilirii predispoziției la boală și forma de testare genetică efectuată în cazul farmacogeneticii... (care) implică o amploare diferită a considerațiilor sociale, legale și etice pentru pacient”. [7] De aceea, se impune o distincție clară între testarea genetică pentru diagnosticul mutațiilor rare din afecțiunile monogenice (boala Huntington, fenilketonuria, fibroza chistică, talasemia, BRCA1 în cancerul de sân familial) și profilele farmacogenetice relevate prin identificarea SNPs comune în diferite etnii și care sunt predictive pentru răspunsul individual la tratament. Pentru a se evita atitudinile discriminatorii din partea companiilor de asigurări de sănătate, care ar putea considera o serie de pacienți non-responsivi sau cu risc crescut de a dezvolta reacții adverse la anumite medicamente ca fiind dificil sau costisitor de tratat, trebuie garantate procedurile de cercetare farmacogenetică și managementul datelor genetice ale pacienților. [12]

Toate autoritățile din domeniu consideră că farmacogenetica deschide era unei terapii individualizate prin administrarea unor medicamente mai eficiente și mai sigure, însă ridică, de asemenea, noi provocări etice atât în domeniul cercetării, cât și în cel al terapiei. Totuși, aceste tehnologii farmacogenetice noi continuă să genereze o multitudine de controverse în comunitățile științifice și medicale care încearcă să definească conotațiile etice

ale spectaculoasei dezvoltări a farmacogeneticii în ultima decadă.

Conform Buchanan, problemele etice asociate cercetării farmacogenetice ar fi „cadrul legislativ, confidențialitatea și respectarea vieții private, consimțământul informat, accesul la medicamente, schimbarea responsabilităților clinicienilor” [2]. În 2001 Societatea Italiană a Farmaciilor de Spital a publicat reglementările etice în trialurile clinice în farmacogenetică referitoare la colectarea și stocarea datelor, confidențialitate, consimțământ, anonimizare și protecția subiecților. [8] În 2002 Consiliul Nuffield asupra Bioeticii (UK) începea să studieze aspectele etice, legale și sociale impuse de dezvoltarea farmacogeneticii [12].

Reglementările referitoare la cercetarea farmacogenetică din cadrul fazei de testare clinică a medicamentului cuprind pe cele adoptate de FDA în 2004, de International Conference on Harmonisation (ICH) Consensus în 2006 asupra terminologiei farmacogenetice (E15) – care definește farmacogenetica drept „studiul variațiilor secvențelor de ADN corelate cu răspunsul la medicament”, precum și reglementările generale ale Industry Pharmacogenomics Working Group (2009) relevante pentru design-ul și analiza studiilor farmacogenetice și ale aplicațiilor acestora în dezvoltarea medicamentelor în scopul atingerii obiectivului final al medicinei personalizate. [1]

Riscul informațional în cercetarea farmacogenetică

Dacă provocările etice, sociale și legale ale farmacogeneticii sunt considerate inferioare ca implicații și amploare testării genetice pentru susceptibilitatea la boală și, de asemenea, riscul fizic asociat cercetării farmacogenetice este scăzut, dimpotrivă,

riscul informațional legat de confidențialitate este perceput ca fiind important. Acest risc informațional decurge din caracterul personal, familial și social al informațiilor genetice, precum și din potențialul său de a discrimina și stigmatiza din perspectiva companiilor de asigurări și ale angajatorilor, în special în țările lipsite de un sistem de asigurări de sănătate general. [5]

Pe lângă riscul evident al diseminării informației genetice, cunoașterea variațiilor genotipului ar putea schimba radical imaginea unei persoane despre sine, conducând la o pierdere potențială a sentimentului de bine și semnificație în societate, precum și la o subminare a alegerilor profesionale ori de a avea urmași. [13]

Grupul de Lucru pe Farmacogenomică din Statele Unite și Agenția Europeană de Evaluare a Medicamentelor din Europa au stabilit diferite nivele de confidențialitate în cadrul cercetării farmacogenetice, din care reiese că cel mai adecvat nivel de protecție a caracterului privat al datelor trebuie decis în conformitate cu particularitățile fiecărui protocol pentru a maximiza beneficiile cercetărilor farmacogenetice pentru individ și societate, în paralel cu respectarea principiilor etice, menținerea caracterului privat al datelor și reducerea riscului informațional. Cel mai ridicat nivel de protecție al confidențialității datelor compatibil cu obiectivele cercetării farmacogenetice integrate trialurilor clinice și cu scopul final al etichetării corecte pe prospect a caracteristicilor produsului, este reprezentat de probele mono- sau dublu-codificate. Consiliul Nuffield al Bioeticii consideră că este posibil să se solicite un consimțământ informat mai general asupra utilizării probelor și specifică faptul că subiecții umani trebuie informați despre gradul de

protecție prevăzut în protocolul de studiu în prealabil semnării consimțământului informat. [5]

Legislația anti-discriminatorie și de păstrare a confidențialității este necesară pentru respectarea caracterului privat al datelor și pentru asigurarea egalității șanselor de acces la beneficiile cercetărilor farmacogenetice, prevenind astfel excluderea sau perceperea unor prime de asigurare crescute în cazul persoanelor identificate prin testare farmacogenetică ca fiind „non-responsive” la un anumit medicament, precum și evitarea asignării incorecte a acestora la un grup „mai puțin profitabil de tratat/ dificil sau costisitor de tratat”. [14]

Cu certitudine, testarea farmacogenetică pre-terapeutică va deveni o parte componentă a îngrijirilor medicale de rutină și considerațiile etice asupra caracterului privat/ confidențial al datelor nu ar trebui nici să necesite un consimțământ informat special sau un nivel de protecție care să-l depășească pe cel al testelor medicale uzuale, nici să impună restricții majore beneficiilor potențiale ale farmacogenomicii pentru starea de sănătate a pacienților și eficientizarea economică a sistemului de sănătate. [13, 14]

Aspecte etice ale stratificării pacienților

Deoarece cercetarea farmacogenetică este realizată pe subiecți umani, cel mai important principiu etic al său constă în minimizarea riscurilor pentru subiecții înrolați în trialuri clinice. Cel de al 16-lea articol al Convenției Europene asupra Drepturilor Omului și Biomedicină subliniază că o persoană poate fi recrutată pentru cercetare numai dacă riscurile potențiale nu sunt disproporționate în raport cu beneficiile estimate ale cercetării. Analizele

farmacogenetice vor redefini criteriile de selecție, iar persoanele cu risc de a dezvolta reacții adverse ar putea fi excluse din fazele I și II. În consecință, grupul de persoane înrolat în studiile clinice de fază III va fi mai puțin numeros, dar mai omogen. Identificarea indivizilor non-responsivi pe baza variațiilor genetice va permite cercetătorilor design-ul unor trialuri mai mici, dar mai eficiente prin testarea medicamentelor numai pe indivizi care ar avea predictibilitate de răspuns mai ridicată. Prin urmare, eficacitatea crescută – cea mai importantă cerință științifică și imperativ etic al oricărui studiu clinic, precum și țintirea unor grupe populaționale genetice specifice, vor facilita și accelera procesul complicat al aprobării medicamentelor. [11]

În consecință, una dintre cele mai importante probleme etice ale cercetării farmacogenomice rezidă în stratificarea pacienților. Aspectul pozitiv al acesteia constă în faptul că dependent de susceptibilitatea genetică a pacienților se vor selecta cei responsivi la terapia disponibilă și se pot detecta cei cu predispoziție de a dezvolta reacții adverse. Latura negativă a stratificării rezidă în riscul derapajelor etnice sau rasiale, fiind cunoscut exemplul medicamentului BiDil (isosorbid-dinitrat/hidralazină clorhidrat) aprobat de FDA în 2006 ca primul medicament cu specificitate de rasă indicat în tratamentul insuficienței cardiace la americanii de origine africană. [6]

Implicațiile sociale și economice ale stratificării pacienților și afecțiunilor au permis apariția “populațiilor orfane”. Acestea sunt alcătuite din persoane cu afecțiuni foarte rare și care fie s-au dovedit a avea un genotip pentru care este mai dificil de a proiecta medicamente, fie prea reduse numeric pentru a fi atractive pentru companiile

farmaceutice să dezvolte terapii specifice. De exemplu, gena umană NAT2 (arilamin-N-acetiltransferaza hepatică 2) are variante polimorfice care codifică fenotipurile de acetilator rapid și lent. Întrucât multe medicamente sunt metabolizate prin acetilare, grupul de persoane cu alela lent acetilatoare ar putea fi exclusă din multe trialuri clinice și să devină populație orfană, privată de accesul la o diversitate de medicamente. [11] Astfel, populațiile orfane ar putea fi ignorate atât în studiile clinice, cât și în design-ul de medicamente, cu eludarea consecutivă a principiului egalității și cu riscul stigmatizării sociale.

Provocările farmacogeneticii pentru practicarea medicinei viitorului

Trebuie remarcat faptul că farmacogenomica este revoluționară pentru descoperirea și dezvoltarea medicamentelor și pentru beneficiul pacientului, însă ar putea deveni (va fi ?) o provocare nu numai pentru economie și industria farmaceutică, dar și pentru practica clinică actuală întrucât în prezent medicii nu sunt încă pregătiți să înțeleagă și să aplice noile strategii terapeutice individualizate bazate pe farmacogenetică. Mai mult, se manifestă o mare îngrijorare referitoare la faptul că abilitățile clinice ale actualilor medici ar putea deveni inoperante și că anumite aspecte tehnice ar domina relația medic-pacient, atunci când medicamente proiectate după genotipul fiecărui individ ar intra în practica terapeutică curentă. [3]

Farmacogenetica va schimba practica medicală și farmaco-economia sub diverse aspecte: selectarea și validarea țintelor cu ajutorul tehnicilor de genomică funcțională și proteomică (expresie genică diferențială, modele de animale transgenice, hidridizare *in situ* și

imunohistochimie); diagnosticul de acuratețe prin clasificarea heterogenității genetice a afecțiunilor; individualizarea dozelor și predicția eficacității terapeutice, în paralel cu evitarea efectelor adverse, prin utilizarea profilului abreviat al dezechilibrelor de înlănțuire a SNPs pentru fiecare pacient; trialuri clinice mai eficiente și îmbunătățirea farmacovigilenței; ameliorarea pe termen lung a asistenței de sănătate datorită eficientizării costurilor tratamentelor, limitării reacțiilor adverse, reducerii perioadei de spitalizare, restrângerii retragerii post-marketing a medicamentelor. [10]

Spre exemplu, în viitorul apropiat, realizarea hărților dezechilibrelor de înlănțuire a SNPs la nivelul întregului genom pentru pacienții aflați în faza a II-a de testare clinică a unui medicament va permite selectarea unor regiuni mai mici ale acestor dezechilibre definite ca profilul abreviat al dezechilibrelor de înlănțuire a SNPs. Acesta va facilita screening-ul mai rapid și mai ieftin al pacienților, deoarece grupele de persoane cu risc ridicat de a dezvolta reacții adverse și cu predicție de eficacitate modestă conform genotipului vor fi excluse din faza a III-a a trialurilor clinice din considerente etice. Tehnologia chip conținând panouri de profiluri abreviate ale dezechilibrelor de înlănțuire a SNPs va orienta selectarea celui mai eficace și mai bine tolerat medicament pentru fiecare pacient din multitudinea de medicamente având aceeași indicație terapeutică. În faza de supraveghere post-marketing, pe măsură ce reacțiile adverse rare și serioase sunt raportate, se pot compara profilele abreviate ale dezechilibrelor de înlănțuire ale SNPs între grupe de pacienți și s-ar putea prezice persoanele non-responsive sau cu

probabilitate mare de a face reacții adverse, înlocuindu-se astfel abordarea curentă „încercare/ eșec”, mai îndelungată și costisitoare, de prescriere a medicamentelor. [9, 10]

Pe lângă cele menționate, un aspect etic nou al cercetării farmacogenomice este cel al proprietății intelectuale și exploatații comerciale a bazelor de date farmacogenetice. În 1998 Parlamentul European a aprobat o lege care recunoaște secvențele de nucleotide și genele izolate ca fiind invenții/ descoperiri patentabile conform prevederilor Convenției Europene a Patentelor. Mai mult, legi recente ale Oficiului European al Patentelor stipulează că metodele de testare genetică pot fi de asemenea patentate. Aceste prevederi ar putea restricționa considerabil accesul la inovație și vor crește costurile testării proporțional cu saturarea pieții. [4]

Concluzie

Succesul medicinei personalizate va depinde în mare măsură de percepția și acceptarea din partea societății a raportului beneficiu/ risc implicat de testarea farmacogenetică. Implementarea etică a farmacogeneticii va necesita un dialog extins și continuu între mediul universitar, industria farmaceutică, reprezentanții comunităților și agențiile de reglementare în domeniu. Educația publicului, a prestatorilor de servicii de sănătate, a angajatorilor și aparatului legislativ este o premisă pentru prevenirea reticenței, neînțelegerii și exploatații discriminatorii a testării farmacogenetice, în scopul atingerii obiectivului terapiei individualizate fără stigmatizarea socială și violarea vieții private.

Bibliografie

- [1]. Bromley C.M., Close S., Cohen N. *et al.*, **Designing pharmacogenetic projects in industry: practical design perspectives from the Industry Pharmacogenomics Working Group**, *The Pharmacogenomics Journal*, 9, pp. 14-22, 2009
- [2]. Buchanan A., Califano A., Kahn J., McPherson E., Robertson J. and Brody B., **Pharmacogenetics: ethical issues and policy options**, *Kennedy Institute of Ethics J.*, 12, 1, pp. 1–15, 2002
- [3]. Cook-Deegan R., Chandrasekharan S., Angrist M., **The dangers of diagnostic monopolies (commentary)**, *Nature* 458, pp. 405-409, 2009
- [4]. Gaisser S., Hopkins M.M., **The phantom menace of gene patents (commentary)**, *Nature*, 458, pp. 407-408, 2009
- [5]. Joly Y., Knoppers B.M., Nguyen M.T., **Stored tissue samples: through the confidentiality maze**, *The Pharmacogenomics Journal*, 5, pp. 2-5, 2005
- [6]. Kahn J. Race, **Pharmacogenomics, and Marketing: Putting BiDiI in Context**, *The American Journal of Bioethics*, 6, 5, pp. 21-23, 2006
- [7]. Lesko L.J., Woodcock J., **Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective**, *The Pharmacogenomics Journal*, 2, pp. 20-24, 2002
- [8]. Licinio J., Wong M.L., **Informed Consent in Pharmacogenomics**, *The Pharmacogenomics Journal*, 2, pp. 343-351, 2002
- [9]. Roses A.D., **Pharmacogenetics and future drug development and delivery**, *Lancet*, 355, pp. 1358–1361, 2000
- [10]. Roses A.D., **Pharmacogenetics and the practice of medicine**, *Nature*, 405, pp. 857-865, 15 June, 2000
- [11]. Smart A., Martin P., Parker M., **Tailored medicine: Whom will it fit? The ethics of patient and disease stratification**, *Bioethics*, 18, 4, pp. 322-342, 2004
- [12]. Thomas S.M., **Pharmacogenetics: the ethical context**, *The Pharmacogenomics Journal*, 1, 4, pp. 239-242, 2001
- [13]. Vaszar L.T., Rosen G.D., Raffin T.A., **Pharmacogenomics and the challenge to privacy**, *The Pharmacogenomics Journal*, 2, pp. 144-147, 2002
- [14]. Wertz D.C., **Ethical, social and legal issues in pharmacogenomics**, *The Pharmacogenomics Journal*, 3, pp. 194–196, 2003.